

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Erlangen
Vorstand: Professor Dr. Fritz Heim

Die Beeinflussung der Äther-,
Morphin- und Pervitin-Erregung der
weißen Maus durch Megaphen,
Reserpin und N-Allylnormorphin

Adalbert Ott

aus Rückersdorf i. Mfr. - Strengenbergr

1957

Aus dem Pharmakologischen Institut

der Universität Erlangen

Vorstand: Prof. Dr. Fritz Heim

Die Beeinflussung der Äther-,
Morphin- und Pervitin-Erregung
der weißen Maus durch Megaphen,
Reserpin und N-Allylnormorphin

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Friedrich - Alexander - Universität

zu

Erlangen

Vorgelegt von

Adelbert O t t

aus Rückersdorf i/Mfr. - Strengenbergr

1957



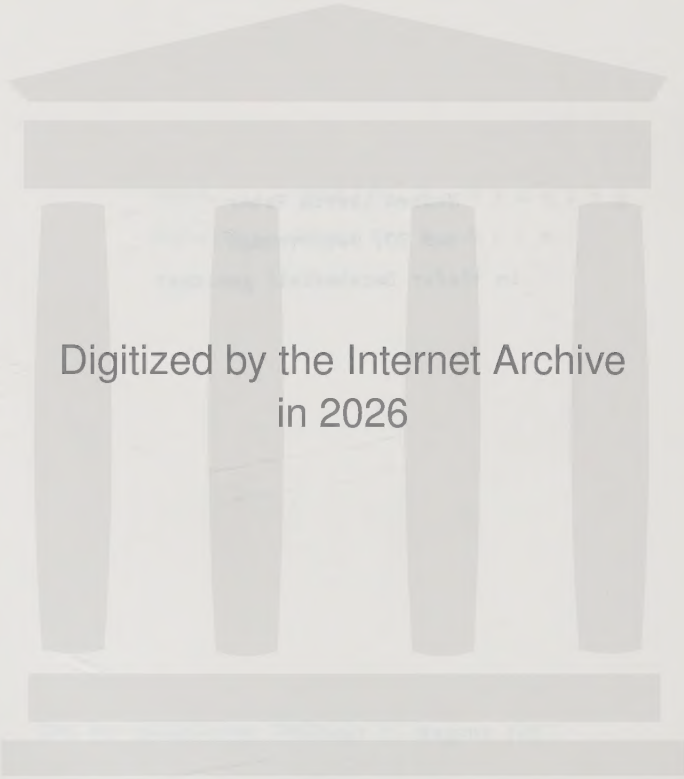
Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen.

Dekan: Prof. Dr. N. H e m n i n g

Referent: Prof. Dr. F. H e i m

Tag der mündlichen Prüfung: 5. August 1957

Meinem lieben Vater
zum 70. Geburtstage
in tiefer Dankbarkeit gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsverzeichnis

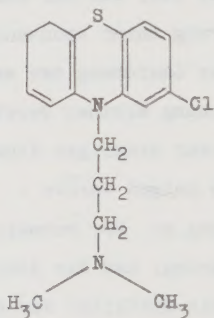
	Seite
Einleitung	1
Methodik	6
Versuchsreihe I	8
" II	11
" III	12
" IV	16
Besprechung der Versuche	18
Zusammenfassung	22
Abbildungen 1 - 6	24
Literaturverzeichnis	30
Lebenslauf	32

E i n l e i t u n g

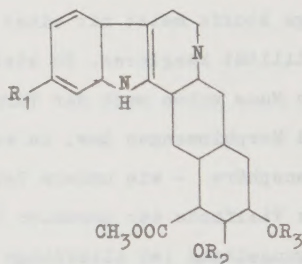
Die das Zentralnervensystem erregende und hemmende Wirkung von Arzneimitteln läßt sich bei weißen Mäusen deshalb leicht quantitativ bestimmen, weil sie auf derartige Stoffe meist mit einer Änderung ihrer spontanen Motilität reagieren. So steigt der Laufdrang der weißen Maus schon nach der Verabreichung kleiner Pervitin- und Morphinmengen bzw. in einer sehr niedrigen Ätheratmosphäre - wie unsere Versuche zeigen werden - auf das Vielfache der normalen Bewegung an. Der normale Bewegungsdrang ist allerdings so gering, daß der Einfluß zentral dämpfender Pharmaka auf die Motilität der weißen Maus besser dann quantitativ bestimmt werden kann, wenn sich die Tiere durch Vorbehandlung mit zentral erregenden Stoffen im Zustand gesteigerter Bewegung befinden.

In den letzten Jahren wurden mehrere chemische Verbindungen in die Therapie eingeführt, die sich durch eine spezifische sedative Wirkung auszeichnen. Sie üben im Gegensatz zu den bekannten Narkotika, Hypnotika und Sedativa einen dämpfenden Einfluß auf bestimmte Funktionen des Zentralnervensystems aus. Man bezeichnet diese Wirkung im Angelsächsischen als "tranquillising action". Zu den sogenannten Tranquillisern rechnet man

Megaphen, ein N-dimethyl-amino-propyl-3-chlor-phenothiazin und Reserpin, ein Alkaloid aus *Rauwolfia serpentina*, dessen Konstitutionsformel neuerdings auch aufgeklärt werden konnte.



HCl
Megaphen



Reserpin :

$R_1 = \text{OCH}_3$ $R_2 = \text{CH}_3$
 $R_3 = \text{Trimethoxybenzoyl}$

Eine zusammenfassende kritische Darstellung der Megaphenwirkung auf das Zentralnervensystem findet sich in den Reviews des XX. Internationalen Physiologenkongresses, eine Übersicht über die Chemie und Pharmakologie des Reserpin in den Pharmacological Reviews, Band 8 .

Wir werden im Folgenden Untersuchungen über den Einfluß des Megaphens, vorallem aber des Reserpins auf durch Äther, Morphin bzw. Pervitin erregte weiße Mäuse mit-

teilen.

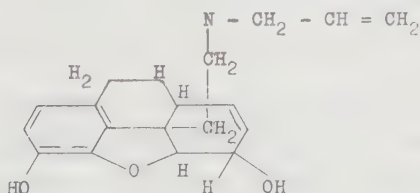
Neben der Motilität wurde gleichzeitig der Sauerstoffverbrauch der Tiere gemessen. Die Änderungen des Sauerstoffverbrauchs bei weißen Mäusen unter dem Einfluß zentral erregender bzw. zentral hemmender Pharmaka können die Folge

1. der Motilitätssteigerung oder -senkung
2. einer spezifischen, den Grundumsatz der Tiere steigenden oder senkenden Wirkung
3. aber auch die Folge einer Beeinflussung der Körpertemperatur sein.

Deshalb wurde in den meisten Versuchsreihen gleichzeitig mit dem Einfluß der zentral erregenden bzw. dämpfenden Stoffe auf Motilität, Sauerstoffverbrauch auch die Rectaltemperatur der Versuchstiere untersucht.

Durch die Messung dieser drei Funktionen kann ermittelt werden, ob Änderungen des Sauerstoffverbrauchs Folge einer Änderung der Körpertemperatur, der Motilität oder einer spezifischen Stoffwechselwirkung sind.

N-Allylnormorphin



Im N-Allylnormorphin wurde eine Substanz entdeckt, die Morphinwirkungen auf das Zentralnervensystem zum größten Teil aufzuheben vermag, obwohl sie selbst noch mehrere morphinähnliche Eigenschaften am Zentralnervensystem besitzt. Infolge der nahen chemischen Verwandtschaft zwischen Morphin und N-Allylnormorphin wird der Antagonismus zwischen beiden Stoffen mit einer competitiven Hemmung der Morphinwirkung durch N-Allylnormorphin erklärt. Der Einfluß des Megaphens und Reserpins auf die zentralen Wirkungen des Äthers, Morphins und Pervitins wird als pharmakologischer Antagonismus bezeichnet, weil durch die zentral hemmende Wirkung des einen Stoffes die zentral erregende des anderen Stoffes teilweise oder ganz aufgehoben wird, wobei die erregende und hemmende Substanz an verschiedenen Stellen des Zentralnervensystems zumindest an unterschiedlichen Rezeptoren einer Ganglienzelle angreift. Der Antagonismus des N-Allylnormorphins zum Morphin wird dagegen als competitiver Antagonismus bezeichnet, weil wahrscheinlich beide Stoffe um die Bindung an ein und denselben Rezeptor konkurrieren, wobei N-Allylnormorphin das Morphin verdrängt.

Eine Zusammenstellung der pharmakologischen Eigenschaften des N-Allylnormorphin und Darstellung des Wirkungsmechanismus dieser Verbindung findet sich in den Pharmacological Reviews, Band 8 .

Wir haben in dieser Arbeit auch den Einfluß des N-Allylnormorphins auf die Motilität, den Sauerstoffverbrauch und die Rectaltemperatur der weißen Maus allein und in Kombination mit Morphin und Pervitin untersucht, um zu sehen, ob sich aus unseren Befunden weitere Anhaltspunkte für einen competitiven Antagonismus ergeben.

M e t h o d i k

Die Versuche wurden bei einer Raumtemperatur von 24°C durchgeführt. Als Versuchstiere dienten weiße Mäuse männlichen und weiblichen Geschlechts. Die Tiere erhielten Standardkost. Sie wurden im Abstand von durchschnittlich acht Tagen zu den Versuchen verwendet. Zur gleichzeitigen Bestimmung von Motilität und Sauerstoffverbrauch wurden die Tiere für die Versuchsdauer von fünf Stunden in ein exsiccatorähnliches, rundes Glasgefäß von 2,5 Liter gebracht. Um die Laufbewegungen möglichst vollständig zu erfassen, konnten sich die Tiere in dem Stoffwechselgefäß nur in einem entlang der Außenwand führenden 40 cm langen und 5 cm schmalen Gang bewegen. Im Mittelraum des Gefäßes befanden sich zur Absorption des Atmungswassers CaCl_2 und zur Absorption der Kohlensäure feinkörniger Natronkalk. Wegen des großen Nahrungsbedarfs der Tiere waren im Laufgang Haferkörner und in einer unten offenen Trinkampulle Wasser vorhanden. Der Sauerstoffverbrauch wurde mittels eines Spirometers, das mit dem Stoffwechselgefäß verbunden war gemessen. Dieses war an seiner Umrandung an drei in gleichem Abstand von einander befindlichen Spiralfedern aufgehängt. Von einem der drei Aufhängepunkte wurden über ein Hebelsystem die Ausschläge des Gefäßes, die aus den, bei den Laufbewegungen der Tiere sich ergebenden

Gewichtsverlagerungen resultierten, auf einem Kymographion registriert. Das Meßsystem war durch den großen Gewichtsunterschied zwischen Versuchstier (20 - 30 g) und Stoffwechselgefäß (2000 g) so stark gedämpft, daß störende Nachschwankungen nicht auftraten. Da die Tiere in dem schmalen Gang fast dauernd im Kreis herum laufen, bedeutet ein maximaler Zeigerausschlag einen halben und zusammen mit der Zeigerrückkehr auf den Ausgangspunkt einen ganzen Umlauf von 40 cm. Bei einer eventuellen Kehrtwendung der Tiere wird nur ein Teil des maximalen Hebelausschlags erreicht, aus dem sich die zurückgelegte Wegstrecke feststellen läßt. Die Bestimmung der Rectaltemperatur mittels Thermoelements und Saitengalvanometers erfolgte getrennt von der Motilitäts- und Sauerstoffbestimmung in einer gesonderten Versuchsreihe. Die in Abb. 1 - 6 graphisch dargestellten Werte des Sauerstoffverbrauchs, der Motilität und Rectaltemperatur sind Mittelwerte von durchschnittlich 16 Einzelversuchen.

V e r s u c h s r e i h e I

Nachdem bereits H e i m und H a a s den Einfluß des Megaphen auf die Motilität und den Sauerstoffverbrauch durch Pervitin, Morphin, Coffein und Cocain erregter weißer Mäuse untersucht haben, werden in der folgenden ersten Versuchsreihe Untersuchungen mitgeteilt, die den Zweck verfolgten, den Einfluß von Megaphenmengen zwischen 1 - 5 μ / g Tier auf die Ätherexcitation der weißen Maus zu ermitteln. Die Versuchsergebnisse werden in Abb. 1 und zwar auf der linken Seite der Sauerstoffverbrauch und die Rectaltemperatur, auf der rechten Seite die Motilität als Funktion der Zeit graphisch dargestellt. Hierzu wurden die gemessenen Volumina des Sauerstoffverbrauchs auf 0°C und 760 mm Hg reduziert und pro Gramm Tier und Stunde berechnet. Die für die Motilität gewählte Größenordnung ist die Laufstrecke in Meter / Stunde. Aus der Abb. 1 ergibt sich, daß der Sauerstoffverbrauch normaler Tiere innerhalb der Versuchszeit von 5 Stunden von etwa 3 auf 2,5 ml / Stunde absinkt. Nach Vorbehandlung mit 1 - 5 μ / g Megaphen liegen die Sauerstoffverbrauchswerte zwischen 2,2 und 1,3 ml / Stunde, also beim Vergleich der Mittelwerte aus 5 Versuchsstunden um 37 % unter den Normalwerten. Aus Abb. 1 ersehen wir weiter, daß nach 1 - 5 μ / g Megaphen die Rectaltemperatur schon während der ersten Stunde um 5°C absinkt.

Je größer die verabreichte Megaphenmenge, umso langsamer steigt anschließend die Rectaltemperatur wieder an. Aus der rechten Seite der Abb. 1 geht hervor, daß die Spon-tanmotilität der zu unseren Versuchen verwendeten weißen Mäuse recht gering ist. Sie sinkt nahezu auf den Nullwert nach Verabreichung von $1 - 5 \mu / g$ Megaphen.

Während Megaphen in einer Dosierung von $1 - 5 \mu / g$ bei der weißen Maus den Sauerstoffverbrauch, die Rectaltemperatur und die Motilität senkt, nehmen Sauerstoffverbrauch und Motilität bei den gleichen Tieren in einer Atheratmosphäre von 3 Vol.% erheblich zu. Der Sauerstoffverbrauch steigt von den Normalwerten zwischen 3 und 2,5 ml / g und Stunde auf 5,2 - 4,4 ml an, also beim Vergleich der Mittelwerte aus 5 Versuchsstunden um 78 %. Während die Motilität normalerweise zwischen 6 und 1,4 m / Stunde liegt, steigt sie unter Ather auf Werte zwischen 283 - 156 m / Stunde, also auf das 76-fache im Mittel der 5 Stunden-Periode an. Auf eine graphische Darstellung der Rectaltemperatur unter Ather wurde verzichtet, da sie sich gegenüber den Normalwerten nicht signifikant verändert hat.

Der Einfluß der drei von uns untersuchten Megaphendosen auf die durch Äther hervorgerufene Sauerstoffverbrauchs- und Motilitätssteigerung ergibt sich aus den Kurven 3a - 5a . Mit steigender Megaphendosis nimmt der Einfluß

auf die Motilität und den Sauerstoffverbrauch zu. $5 \mu / g$ Megaphen heben die Motilität vollständig auf und setzen den Sauerstoffverbrauch etwa auf Normalwerte herab. Die unter $5 \mu / g$ Megaphen allein gemessenen Sauerstoffverbrauchswerte werden allerdings nicht erreicht.

Die Ergebnisse der ersten Versuchsreihe lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

Megaphen in einer Dosierung von $1 - 5 \mu / g$ senkt die Motilität, den Sauerstoffverbrauch und die Rectaltemperatur unter die Normalwerte, Motilität und Sauerstoffverbrauch der weißen Maus nehmen in einer Ätheratmosphäre von 3 Vol. % erheblich zu. Der Einfluß von $1 \mu / g$ Megaphen auf die Ätherexcitation ist noch sehr gering, während $5 \mu / g$ Megaphen die durch Äther hervorgerufene Motilitäts- und Sauerstoffverbrauchssteigerung vollkommen aufheben. Die Wirkung von $2,5 \mu / g$ Megaphen liegt ziemlich genau zwischen der von 1 und $5 \mu / g$.

Versuchsreihe II

Der Einfluß von Reserpin in einer Dosierung zwischen 1 und 10 μ /g auf die Ätherexcitation der weißen Maus ergibt sich aus Abb. 2. Reserpin allein verabreicht senkt, wie die Kurven 3, 4 und 5 zeigen den Sauerstoffverbrauch gleichzeitig mit Rectaltemperatur und Motilität unter die Normalwerte. Besonders stark ist der lang anhaltende temperatursenkende Einfluß des Reserpins. Reserpin führt zu einer vollständigen Bewegungslosigkeit, obwohl die Tiere auf entsprechende äußere Reize hin durchaus noch imstande sind, sich zu bewegen. Bei 3 Vol.-% Äther in der Atmungsluft steigt entsprechend der Versuchsreihe I die Motilität auf das 76-fache und der Sauerstoffverbrauch um 78 %. Beide unter Äther stark erhöhte Funktionen werden bereits durch 1 μ /g Reserpin so weit aufgenoben, daß Motilität und Sauerstoffverbrauch den unter 1 μ /g Reserpin allein gemessenen Werten entsprechen, wie aus einem Vergleich der Kurven 3 mit den Kurven 3a hervorgeht. Die antagonistische Wirkung von 1 μ /g Reserpin gegenüber excitierenden Ätherkonzentrationen ist bereits maximal, sodaß sie durch die weitere Steigerung der Reserpindosen auf 2,5 und 10 μ /g nicht mehr erhöht werden kann.

W e r s u c h s r e i h e III

Während Morphin beim Menschen, Affen und beim Hund in der Regel die Erregbarkeit des Zentralnervensystems herabsetzt und somit beruhigend wirkt, übt es bei Katzen, Ratten, vorallem weißen Mäusen auf bestimmte zentrale Funktionen einen erregenden Einfluß aus. Wahrscheinlich ist diese Erregung die Folge einer Enthemmung. Wie aus der Abb. 3 hervorgeht, steigern $15 \gamma / g$ Morphin die Motilität der weißen Maus in den ersten beiden Stunden um das 48-fache, von der 3. Versuchsstunde ab nimmt sie rasch ab, und erreicht in der 5. Stunde den Normalwert wieder. Das Verhalten des Sauerstoffverbrauchs entspricht nicht dem der Motilität. Er sinkt in der ersten Versuchsstunde ab, erreicht in der 2. den Höchstwert und liegt noch 5 Stunden nach der Verabreichung des Morphins 36 % über dem Normalwert. Die Rectaltemperatur erreicht eine Stunde nach der Verabreichung des Morphins den tiefsten Wert und zeigt im Verlauf der nächsten 4 Stunden eine geringfügige ansteigende Tendenz. Aus dem so unterschiedlichen Verhalten von Motilität, Sauerstoffverbrauch und Rectaltemperatur nach Morphin darf man den Schluß ziehen, daß eine echte Kausalität zwischen Motilitätssteigerung und Sauerstoffverbrauchszunahme bei der weißen Maus nicht besteht. Dagegen kann der Anstieg des Sauerstoffver-

brauchs eine Folge der Temperatursenkung sein.

Die durch Morphin erzeugte Motilitätssteigerung wird wie Abb. 3 zeigt bereits durch $1 \mu\text{g}$ / g und selbstverständlich ebenso durch $2,5 \mu\text{g}$ / g und $10 \mu\text{g}$ / g Reserpin vollständig aufgehoben. Die durch Morphin hervorgerufene Sauerstoffverbrauchssteigerung dagegen wird durch $1 \mu\text{g}$ / g Reserpin sehr wenig, durch $2,5 \mu\text{g}$ / g mittelstark gesenkt und erst durch $10 \mu\text{g}$ / g Reserpin vollständig unterdrückt. Das Verhalten der Rectaltemperatur entspricht nach der gleichzeitigen Verabreichung von Morphin und Reserpin etwa dem nach Reserpin allein.

Faßt man die, in Abb. 3 dargestellten Versuchsergebnisse zusammen, so stellt man fest, daß zwischen der durch Morphin hervorgerufenen Motilitätssteigerung und Sauerstoffverbrauchs Zunahme kein ursächlicher Zusammenhang bestehen dürfte. Die antagonistische Wirkung des Reserpins ist am stärksten gegenüber der Motilitätssteigerung, weniger stark gegenüber der durch Morphin hervorgerufenen Sauerstoffverbrauchssteigerung .

T r i p o d , B e i n und M e i e r haben bereits vor uns festgestellt, daß die Morphinexcitation der weißen Maus durch Reserpin antagonistisch beeinflußt werden kann. Einen Antagonismus des Reserpins gegen Pervitin lehnen sie allerdings ab. Untersucht man jedoch mit quantitativen

Methoden, wie dies in unseren Versuchen geschehen ist, den Einfluß etwas höherer Reserpindosen auf die Pervitin-excitation über mehrere Stunden hin, dann kommt man zu Ergebnissen, wie sie in Abb. 4 wiedergegeben worden sind. 2 μ /g Pervitin steigern die Motilität der weißen Maus innerhalb der 1. Stunde auf das 70-fache, innerhalb der gesamten Versuchsperiode von 5 Stunden im Mittel auf das 50-fache der Norm. Bereits eine Stunde nach Vorbehandlung mit 1 - 10 μ /g Reserpin beträgt die Motilität gegenüber der Norm nur noch das 38 - 30 - 20-fache und sinkt im Verlauf der 2. Stunde sogar auf unter die Normalwerte ab, während sie zu diesem gleichen Zeitpunkt nach Pervitin allein noch das 83-fache des Normalwerts beträgt. Der Einfluß des Reserpins auf die Motilität der weißen Maus ist also unbestreitbar. Dagegen gelingt es mit den verwendeten Reserpindosen nicht den Sauerstoffverbrauch auf die Normalwerte herabzudrücken, noch viel weniger die Sauerstoffverbrauchswerte zu erreichen, die an normalen Tieren nach 1 - 10 μ /g Reserpin allein beobachtet wurden. Die Rectaltemperatur der Pervitintiere wird durch Reserpin auf annähernd die Werte herabgesetzt, die unter Reserpin allein gemessen wurden.

Zusammenfassend ergibt sich aus den Versuchen über den Antagonismus Reserpin - Pervitin, daß Reserpin wahrscheinlich infolge seines langsamen Wirkungseintritts erst von

der 2. Stunde ab, die durch Pervitin ausgelöste Motilitätssteigerung zu unterdrücken vermag. Der Einfluß des Reserpins auf die durch Pervitin hervorgerufene Sauerstoffverbrauchssteigerung ist im Ganzen gering und nimmt mit steigender Reserpindosis zu.

V e r s u c h s r e i h e I V

Die Wirkung von 15 μ / g Morphin auf die Motilität, den Sauerstoffverbrauch und die Rectaltemperatur der weißen Maus wurde bereits an Hand der Abb. 3 beschrieben. Die Abb. 5 zeigt, daß das dem Morphin chemisch nahe verwandte N-Allylnormorphin in einer Dosierung von 10 μ / g ebenfalls schwach motilitätssteigernd wirkt und den Sauerstoffverbrauch der Tiere weit mehr erhöht, als 15 μ / g Morphin. Nach der gleichzeitigen Verabreichung von Morphin und N-Allylnormorphin nimmt die Motilität, die unter Morphin allein das 36-fache und unter N-Allylnormorphin das 7,5-fache der Norm betragen hat auf das 3-fache der Normalwerte im Mittel der 5 Stundenperiode ab. Der Sauerstoffverbrauch liegt innerhalb der ersten 2 Stunden etwa in der Mitte zwischen dem unter Morphin und dem unter N-Allylnormorphin allein und entspricht von der 3. - 5. Stunde den unter Morphin allein gemessenen Sauerstoffverbrauchswerten. Die Rectaltemperatur sinkt unter der kombinierten Vorbehandlung mit Morphin und N-Allylnormorphin etwas stärker ab, als unter alleiniger Verabreichung der beiden Pharmaka.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß der Antagonismus des N-Allylnormorphins gegenüber Morphin darin besteht, daß die starke motilitätssteigernde Wirkung des Morphins durch

N-Allylnormorphin, das selbst motilitätssteigernd wirkt, unterdrückt wird. Daß andererseits Morphin den stark sauerstoffverbrauchssteigernden Einfluß des N-Allylnormorphins vermindert und sich die temperatursenkende Wirkung beider Stoffe addiert.

Aus Abb. 6 geht hervor, daß 10 μ / g N-Allylnormorphin die Motilitätssteigerung nach Pervitin nicht nennenswert zu beeinflussen vermögen. Auch die Sauerstoffverbrauchssteigerung entspricht im Ganzen gesehen dem unter Pervitin bzw. N-Allylnormorphin allein, wenn wir von der, in der ersten Stunde zu beobachtenden Verzögerung der Sauerstoffverbrauchszunahme einmal absehen wollen.

B e s p r e c h u n g d e r V e r s u c h e

Die von uns mitgeteilten Versuche müssen als das Anfangsglied einer Reihe von weiteren Untersuchungen gewertet werden, die sich mit dem Problem des Synergismus bzw. Antagonismus zentral hemmender bzw. dämpfender Pharmaka zu beschäftigen haben. Unsere erste Versuchsreihe hat ergeben, daß sich mittels der von uns angewandten Methode auch die erregende Wirkung von dampf- und gasförmigen Stoffen auf weiße Mäuse mit Hilfe der gleichzeitigen Messung von Motilität und Sauerstoffverbrauch quantitativ erfassen läßt. Die motilitäts- und sauerstoffverbrauchssteigernde Wirkung von 3 Vol. % Äther in der Atmungsluft läßt sich durch Vorbehandlung mit 5 μ / g Megaphen fast vollständig unterdrücken. Die Wirkung von 1 μ / g Reserpin gegenüber Äther entspricht der von 5 μ / g Megaphen. Die durch Morphin erzeugte Motilitätssteigerung wird durch Vorbehandlung mit 1 μ / g Reserpin vollständig unterdrückt. Die Morphinwirkung auf den Sauerstoffverbrauch vermögen erst 10 μ / g Reserpin vollständig aufzuheben. Die durch 2 μ / g Pervitin hervorgerufene Motilitätssteigerung wird durch 1 - 10 μ / g Reserpin innerhalb der ersten Versuchsstunde wenig, von der 3. Stunde ab vollständig aufgehoben. Der Einfluß des Reserpins auf die nach Pervitin eingetretene Sauerstoffverbrauchssteigerung ist gering.

N-Allylnormorphin hat sich in der von uns angewandten Dosierung von $10 \mu / g$ Tier als eine Substanz mit schwach motilitätssteigerndem und stark sauerstoffverbrauchssteigerndem Einfluß an der weißen Maus erwiesen. Allerdings zusammen mit dem Morphin verabreicht hebt es die stark motilitätssteigernde Wirkung des Morphins auf. Während umgekehrt Morphin jedenfalls, solange es selbst noch nicht sauerstoffverbrauchssteigernd wirkt, die durch N-Allylnormorphin hervorgerufene Sauerstoffverbrauchssteigerung herabzusetzen vermag. Die Wirkungslosigkeit des N-Allylnormorphins gegenüber der durch Pervitin hervorgerufenen Motilitäts- und Sauerstoffverbrauchssteigerung bei der weißen Maus spricht für eine spezifische competitive Wirkung des N-Allylnormorphins gegenüber Morphin und dem Morphin chemisch verwandten Verbindungen.

Bei einer Betrachtung der Beziehung zwischen Sauerstoffverbrauch und Motilität können wir feststellen, daß unter erregenden Atherkonzentrationen und unter dem Einfluß von $2 \mu / g$ Pervitin Motilität und Sauerstoffverbrauch sich gleichsinnig verändern. Daraus könnte man schließen, daß die Sauerstoffverbrauchszunahme die Folge des sich steigernden Bewegungsdranges der Tiere ist. Eine derartige Schlußfolgerung trifft aber keinesfalls für die Veränderungen von Motilität und Sauerstoffverbrauch unter Morphin zu, denn wie wir bereits ausgeführt

haben, liegt unter Morphin zum Zeitpunkt der höchsten Motilitätssteigerung die Sauerstoffverbrauchsaufnahme sogar unter dem Leerwert, während nach Abklingen der Morphinerregung der Sauerstoffverbrauch der Tiere wesentlich erhöht ist. Wenn die Versuche mit Morphin gezeigt haben, daß eine starke Motilitätssteigerung ohne Änderung des Sauerstoffverbrauchs möglich ist, so zeigen die Versuche mit N-Allylnormorphin, daß der Sauerstoffverbrauch zunehmen kann, ohne eine entsprechende Motilitätssteigerung. Wir kommen deshalb zum allgemeinen Schluß, daß die weiße Maus zu erheblichen Motilitätssteigerungen befähigt ist, ohne gleichzeitig die Oxydation wesentlich zu steigern.

Bei einer Betrachtung der Beziehungen zwischen Sauerstoffverbrauch und Rectaltemperatur können wir feststellen, daß unter Megaphen und Reserpin Rectaltemperatur und Sauerstoffverbrauch gleichmäßig abnehmen. Beide Stoffe hemmen demnach bei der weißen Maus die zentrale Wärmeregulation, sodaß wahrscheinlich als Folge der Hemmung der Wärmebildung die gesamte Körpertemperatur der Tiere absinkt. Zwei Stunden nach Verabreichung von Morphin dagegen geht die Erniedrigung der Körpertemperatur mit einer Sauerstoffverbrauchszunahme einher. Man muß demnach annehmen, daß Morphin durch eine Steigerung der Wärmeabgabe zur Senkung der Körpertemperatur führt, ande-

rerseits die chemische Wärmeregulation intakt läßt, so-
daß der Organismus mit einer Steigerung der Verbrennungs-
vorgänge gegenregulatorisch reagiert. Die Körpertemperatur
und der Sauerstoffverbrauch unter N-Allylnormorphin ver-
halten sich ähnlich wie unter Morphin.

Z u s a m m e n f a s s u n g

Die von uns verwendete Methode gestattet es, gleichzeitig Änderungen der Motilität und des Sauerstoffverbrauchs weißer Mäuse quantitativ zu bestimmen.

In einer Sauerstoffatmosphäre mit 3 Vol. % Äther geraten weiße Mäuse in den Zustand einer mehrstündigen Excitation, die im Mittel von 5 Stunden zu einer Steigerung der Motilität auf das 76-fache und des Sauerstoffverbrauchs um 78 % führt.

Die Vorbehandlung mit 5 μ / g Megaphen bzw. 1 μ / g Reserpin vermag diese Funktionssteigerungen vollständig zu unterdrücken.

Beide Stoffe senken in den von uns untersuchten Konzentrationen zwischen 1 - 10 μ / g Motilität, Sauerstoffverbrauch und Rectaltemperatur der Versuchstiere unter die Norm.

Die durch Morphin erzeugte Motilitätssteigerung wird bereits durch 1 μ / g und ebenso durch höhere Reserpindosen vollständig aufgehoben. Der Einfluß des Reserpins auf die durch Morphin hervorgerufene Sauerstoffverbrauchssteigerung ist dagegen wesentlich geringer. Erst durch 10 μ / g Reserpin wird der Sauerstoffverbrauch auf den Normalwert gesenkt.

Auch die Pervitinerregung der weißen Maus läßt sich durch Reserpin beeinflussen. Hierbei ist der Einfluß des Reser-

pins auf die Motilitätssteigerung größer, als auf die Sauerstoffverbrauchs Zunahme.

N-Allylnormorphin, das sich bei warmbluter und Mensch als competitiver Antagonist des Morphins und morphin-ähnlichen Verbindungen erwiesen hat, beeinflusst auch an der weißen Maus die durch Morphin hervorgerufene Motilitätssteigerung antagonistisch. Die Sauerstoffverbrauchssteigerung wird nicht verändert. Wahrscheinlich weil N-Allylnormorphin in der von uns untersuchten Dosis selbst eine sehr starke sauerstoffverbrauchssteigernde Wirkung besitzt.

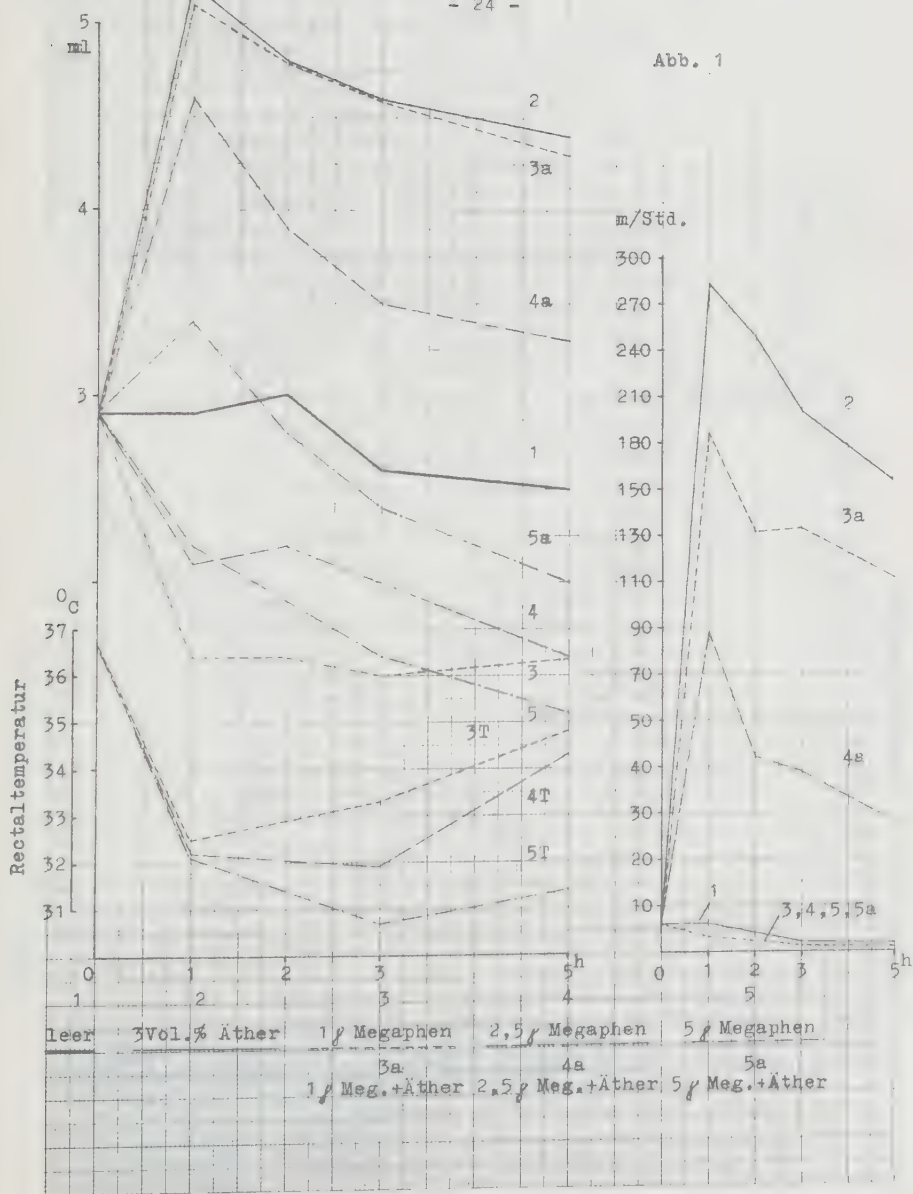
Die durch Ather ausgelöste Excitation verändert bei der weißen Maus die Rectaltemperatur nicht signifikant.

Pervitin, Morphin und N-Allylnormorphin verursachen neben einer Motilitäts- und Sauerstoffverbrauchssteigerung eine Senkung der Körpertemperatur, ein Hinweis, daß auch zentral erregende Stoffe die zentrale Wärmeregulation zu hemmen vermögen.

O₂/g K.G./Std.

- 24 -

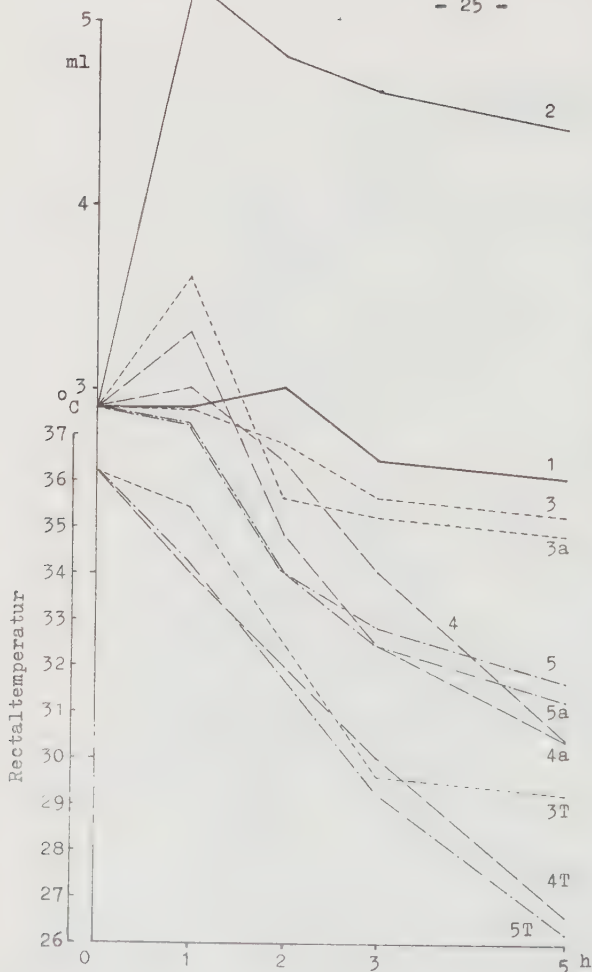
Abb. 1



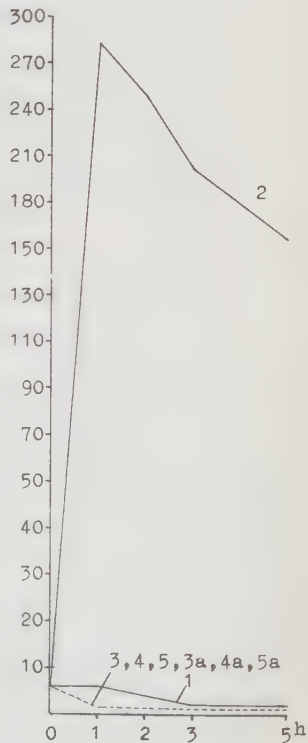
O₂/g K.G./Std.

- 25 -

Abb. 2



m/Std.

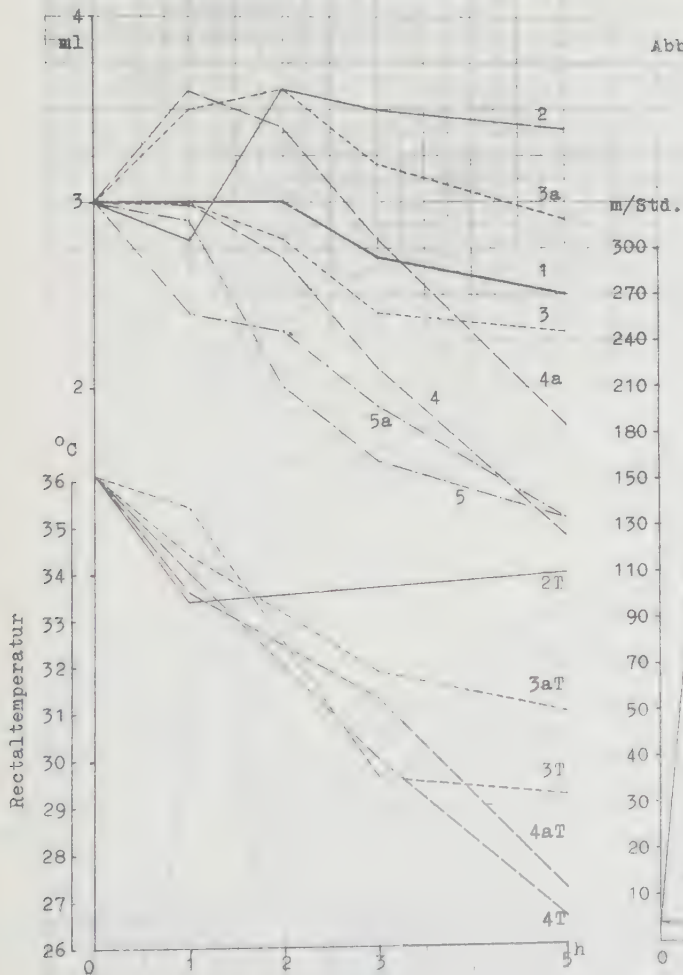


1	2	3	4	5
<u>leer</u>	<u>3Vol.% Äther</u>	<u>1 µ Reserpin</u>	<u>2,5 µ Reserpin</u>	<u>10 µ Reserpin</u>
		3a	4a	5a
		1 µ Res.+Äther	2,5 µ Res.+Äther	10 µ Res.+Äther

O₂/g K.G./Std.

- 26 -

Abb. 3



300

270

240

210

180

150

130

110

90

70

50

40

30

20

10

3, 3a, 4, 4a, 5, 5a

2

1
leer

2
15 µ Morphin

3
1 µ Reserpin

4
2,5 µ Reserpin

5
10 µ Reserpin

3a
1 µ Res.+Morph. 4a
2,5 µ Res.+Morph. 5a
10 µ Res.+Morph.

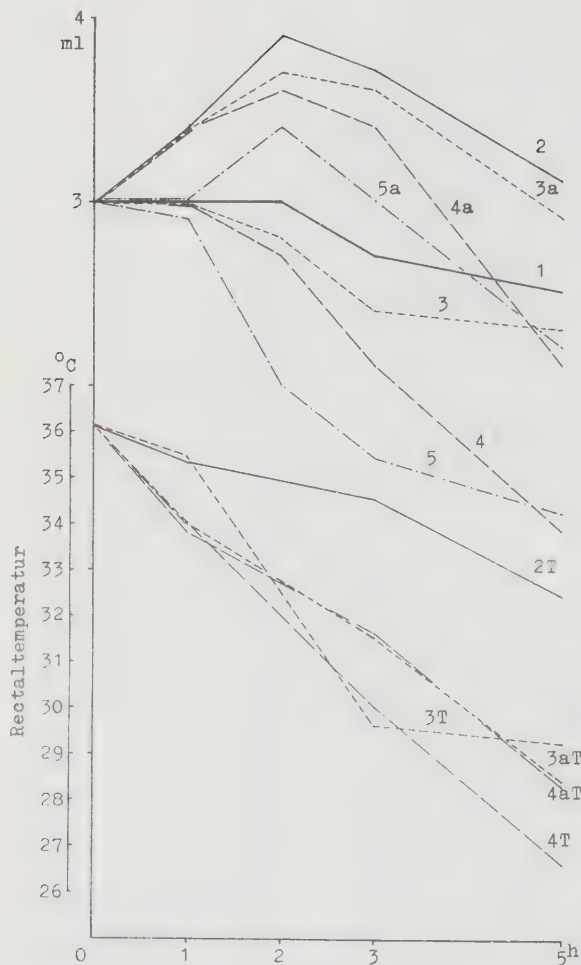
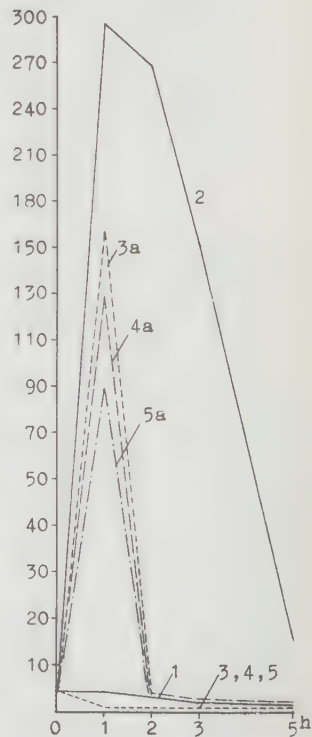


Abb. 4

m/Std.

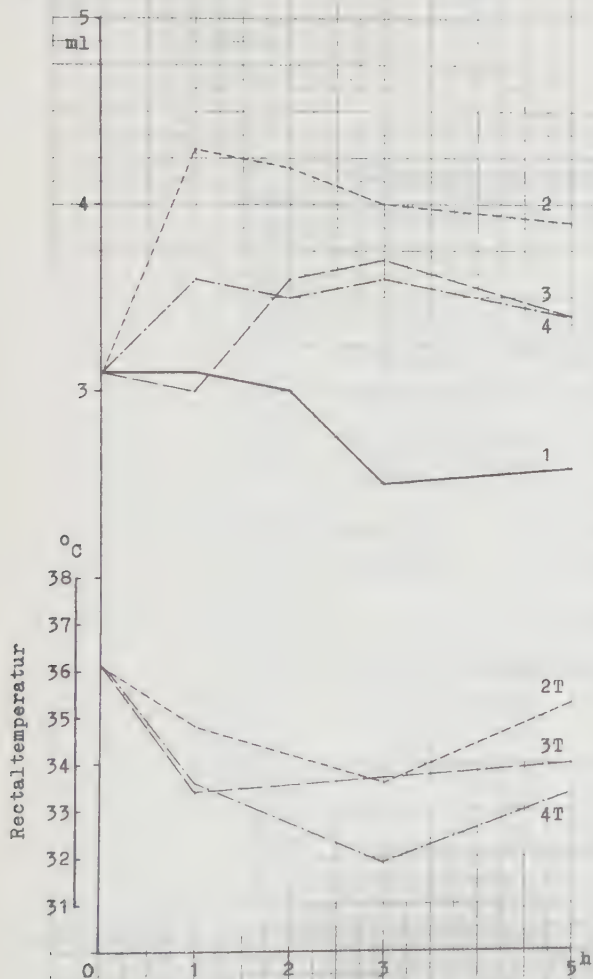


1	2	3	4	5
<u>leer</u>	<u>2 µ Pervitin</u>	<u>1 µ Reserpin</u>	<u>2,5 µ Reserpin</u>	<u>10 µ Reserpin</u>
		3a	4a	5a
		1 µ Res.+Perv.	2,5 µ Res.+Perv.	10 µ Res.+Perv.

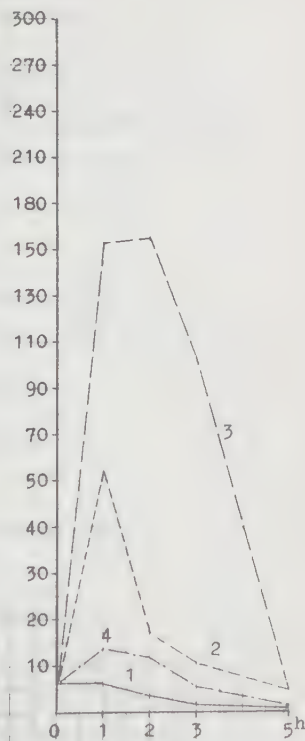
O₂/g K.G./Std.

- 28 -

Abb. 5



m/Std.

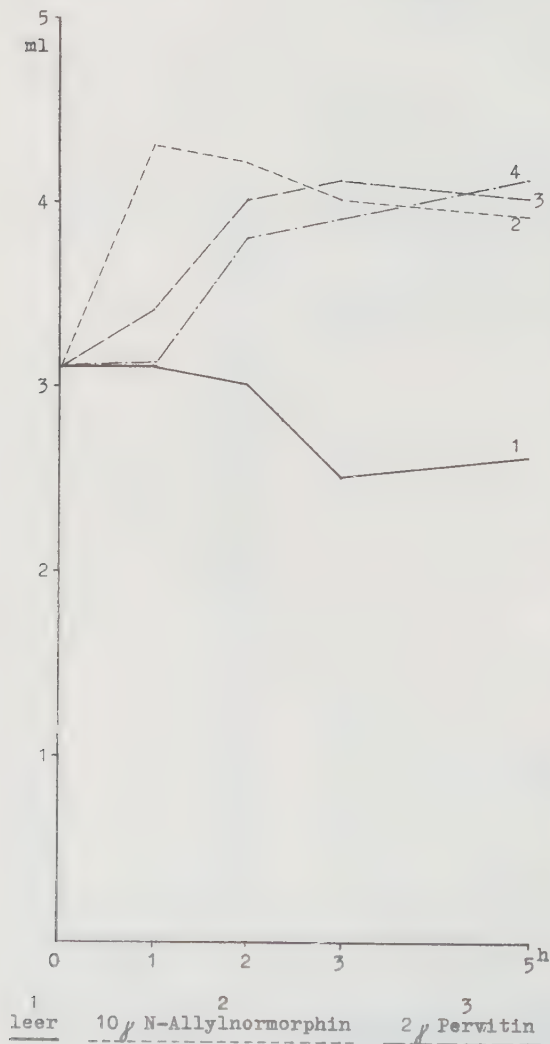


1 leer 2 10% N-Allylnormorphin 3 15% Morphin 4 10% N-Allylmorphin

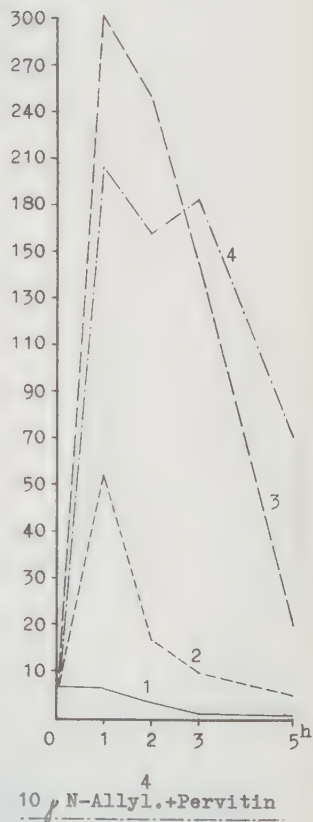
$O_2/g \text{ K.G.}/Std.$

- 29 -

Abb. 6



m/Std.



L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

- B e i n , H. J. : The Pharmacology of Rauwolfia.
Pharmacological Reviews Vol. 8
435 - 483 (1956)
- B r ü c k e , F.: The Actions of Chlorpromazine
(Megaphen) on the Central Nervous
System. First Abstracts of Reviews
XX. Internation. Physiolog. Congress.
Brüssel (1956)
- H e i m , F. und H a a s , B. : Arch. exper. Path. u.
Pharmakol. , Bd. 226, 395 - 402 (1955)
- T r í p o d , J., B e i n , H. J. and M e i e r , R. :
Arch. int. Pharmacodyn. 96 :
406 - 425 (1954)
- W o o d s , L. A. : The Pharmacology of N-Allylnormor-
phine.
Pharmacological Reviews Vol. 8
157 - 198 (1956)

Herrn Prof. Dr. Fritz H e i m möchte ich zum
Schlusse für die freunliche Überlassung des Themas,
die Übernahme des Referates, die jederzeit bereit-
willige und wohlwollende Unterstützung dieser Arbeit
meinen verbindlichsten und herzlichsten Dank aus-
sprechen.

L e b e n s l a u f

Am 8. Mai 1930 wurde ich, Adelbert Ott, als Sohn des Ing. und Berufsschullehrers Johann Adam Ott und seiner Ehefrau Käthen, geb. Hammerschmidt, in Lauf a.d. Pegnitz geboren.

Von 1937 bis 1941 besuchte ich die Volksschule in Lauf a. d. Pegnitz, anschließend das Neue humanistische Gymnasium in Nürnberg, wo ich im Juli 1951 die Reifeprüfung ablegte.

Infolge der Kriegsergebnisse wurde der Besuch des Neuen Gymnasiums durch den des Melanchth. - Gymnasiums in Nürnberg bzw. des humanistischen Gymnasiums in Fürth i./B. , unterbrochen.

Nach der Reifeprüfung erhielt ich die Zulassung zum Studium der Medizin an der Universität Erlangen und bestand dort im Frühjahr 1954 die ärztliche Vorprüfung. Mein Studium beendete ich mit dem medizinischen Staatsexamen am 1. Juli 1957 und promovierte am 5. August 1957.

